VERGLEICH DER TALGSEKRETION DER STIRNHAUT UNTER BEHANDLUNG MIT DREI VERSCHIEDENEN ORALEN KONTRAZEPTIVA:

Cyproteronacetat 2 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Diane®),
D-Norgestrel 0,25 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Neogynon®)
und Lynestrenol 2,5 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Lyndiol®)

ANGELA CLARIN

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0056

AUS DER FRAUENKLINIK
DES KLINIKUMS GROSSHADERN
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. K. Richter

VERGLEICH DER TALGSEKRETION DER STIRNHAUT UNTER BEHANDLUNG MIT DREI VERSCHIEDENEN ORALEN KONTRAZEPTIVA:

Cyproteronacetat 2 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Diane^{R}),
D-Norgestrel 0,25 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Neogynon^{R})
und Lynestrenol 2,5 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Lyndiol^{R})

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ANGELA CLARIN
aus München
München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter Prof.Dr.K. Richter

Dekan: Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.Oktober 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Für Katharina

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Fragestellung	4
Material und Methodik	5
Ergebnisse	10
Diskussion	30
Zusammenfassung	33
Literatur	34

EINLEITUNG

Über die Androgenizität von in hormonalen Kontrazeptiva verwendeten progestativen Stoffen beim Menschen ist wegen der Schwierigkeit einer kontrollierten klinisch-pharmakologischen Messung androgener Effekte wenig bekannt. Als geeigneter Ansatz zur Messung der androgenen Wirksamkeit von Substanzen gilt die quantitative Bestimmung der Talgproduktion eines definierten Areals der Stirnhaut.

Hormonale Kontrazeptiva hemmen insgesamt die Talgdrüsenaktivität(3,6,11,12,13,15,24,31,32) und werden deshalb im Rahmen der Seborrhoe-und Aknebehandlung sowie bei der Therapie des Hirsutismus eingesetzt(6,13,33).

Östrogene hemmen den Talgfluß einerseits durch direkten Angriff an den Talgdrüsen(6,7,8,21) und andererseits indirekt durch Hemmung der gonadalen Androgenbildung(21),welche wiederum eine Herabsetzung der Talgdrüsenaktivität zur Folge hat.

Androgene stimulieren die Talgdrüsen zu Zellvermehrung und erhöhter Talgsekretion(6,7,8,16,22).Sie können so-bei gleichzeitig vorliegender Verhornungsstörung der Follikel und ausreichender Empfindlichkeit der Talgdrüsen gegen Androgenstimulierung-das Entstehen einer Acne vulgaris begünstigen(16).Die wirksame Komponente wird dabei in einem gesteigerten Umbau von Testosteron zu Dihydrotestosteron in den Anhangsgebilden der Haut gesehen(25).

19-Nortestosteronabkömmlinge,z.B.Norethinodrel,Norethisteron, Lynestrenol,Norgestrel,die wegen ihrer progesteronähnlichen Wirkung in oralen Kontrazeptiva verwendet werden,weisen eine

androgene Restwirkung auf,die bei empfindlichen Talgdrüsen offenbar zur Stimulierung ausreicht(9,16,25,34).Zusätzlich haben die Stoffe der Nortestosteronreihe einen antiöstrogenen Effekt(25).Dennoch können auch die 19-Nortestosteronderivate die Talgsekretion hemmen(1,28),was durch die antigonadotrope Wirkung dieser Substanzen erklärbar ist,die zu einer Senkung der Produktion gonadaler,auch androgen wirksamer Steroide führt(1).Es ist nicht gesichert,ob die androgene Begleitwirkung dieser Stoffe in der in hormonalen Kontrazeptiva verwendeten Dosierung ausreicht,die Talgdrüsen zu stimulieren.

Bei Männern,deren Talgsekretion zunächst durch Vorbehandlung mit 1000 µg Äthinylöstradiol pro Tag auf ein niedriges Niveau gesenkt worden war,wurde bei zusätzlicher Norethisterongabe ein signifikanter Wiederanstieg der Sebumproduktion erst bei Dosierungen von mehr als 10 mg Norethisteron täglich gemessen,während dies bei Dosen von 2,5 und 5 mg täglich,wie sie in hormonalen Kontrazeptiva verwendet werden,nicht der Fall war(20,29).Da in den von uns verwendeten hormonalen Kontrazeptiva die Menge an Äthinylöstradiol nur 50 µg pro Tag betrug,interessierte es uns,ob bei dieser geringen Östrogendosis niedrigere Dosen von 19-Nortestosteronabkömmlingen die Talgsekretion bei Frauen meßbar steigern können.

Eine zweite Gruppe von Gestagenen,nämlich die 17-α-Hydroxyprogesteronderivate,z.B.Chlormadinonacetat und Cyproteronacetat,die ebenfalls in hormonalen Kontrazeptiva verwendet werden,hat dagegen antiandrogene Begleitwirkungen.Am eingehendsten erforscht sind hier das Cyproteron und sein Acetat(3,11,12,19,24,32).Sie verhalten sich in der Körperperipherie antagonistisch zu den Androgenen durch kompetitive

Verdrängung an den Rezeptoren der Erfolgsorgane(3,12,19,24). Es werden dabei alle in irgendeiner Weise funktionell oder morphologisch androgenabhängigen Organsysteme beeinflußt(18,19). Darüberhinaus wird noch ein direkter Bremseffekt auf die testiculäre Testosteronbildung angenommen(12).Außerdem können 17-α-Hydroxy-Progesteronderivate die Aktivität der Nebennierenrinde senken(25).

Diese sogenannten Antiandrogene werden deshalb in der Praxis zur Hemmung der Talgsekretion bei Akne und Seborrhoe und zur Behandlung des androgenetischen Hirsutismus angewandt (11,12,13,15,24,32).Wegen der Gefahr der intrauterinen Feminisierung männlicher Feten hat eine solche Therapie bei Frauen unter strengsten Kautelen zu erfolgen(11,12,32).

Das freie Cyproteron hat neben der antiandrogenen keine weiteren endokrinen Wirkungen,wogegen das Cyproteronacetat darüberhinaus starke gestagene und antigonadotrope Eigenschaften besitzt(11,19,24).Jedoch hat sich das freie Cyproteron bei der Behandlung von Virilisierungserscheinungen wenig bewährt,und zwar gerade,weil es die zentrale Gonadotropinausschüttung nicht bremst(11,12,19).Bewährt hat sich hingegen die Einnahme von Cyproteronacetat in einer Dosierung von 100 bis 200 mg täglich,wobei sich Hirsutismus sowie Akne und Seborrhoe zufriedenstellend besserten(11,12,24).

Wegen seiner gestagenen Wirkung wird Cyproteronacetat zur hormonalen Kontrazeption angewandt,wobei 2 mg in Verbindung mit 50 µg Athinylöstradiol pro Tag ausreichen(24).Bei Frauen mit Hirsutismus,die mit 100 mg Cyproteronacetat pro Tag deutlich gebessert waren,wurde nach Umsetzen auf ein solches Präparat,das nur 2 mg Cyproteronacetat und 50 µg Athinylöstradiol als Tagesdosis enthielt(Diane^{R}),bei etwa der Hälfte

ein rasches Wiederauftreten der hirsuten Behaarung beobachtet(3).

Es wurde daher weiter untersucht,ob die antiandrogene Wirkung von 2 mg Cyproteronacetat in Diane^{R} ausreicht,die Talgsekretion stärker zu hemmen,als es mit oralen Kontrazeptiva möglich ist,die 19-Nor-Testosteronderivate enthalten,welche offensichtlich über eine Hemmung der körpereigenen Androgenbildung wirksam sind,z.B. D-Norgestrel in Neogynon^{R} und Lynestrenol in Lyndiol^{R}.

FRAGESTELLUNG

In dieser Arbeit sollte untersucht werden,ob unter der Behandlung mit drei hormonalen Kontrazeptiva mit jeweils gleichem Östrogenanteil,aber verschiedener Gestagenkomponente die Talgsekretion der Stirnhaut unterschiedlich beeinflußt wird.

MATERIAL UND METHODIK

Zehn Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, die mindestens sechs Monate lang mit einem oralen Kontrazeptivum vom Kombinationstyp vorbehandelt worden waren, nahmen in drei aufeinanderfolgenden Zyklen wechselnd 2 mg Cyproteronacetat mit 50 µg Äthinylöstradiol(Diane^{R}), 0,25 mg D-Norgestrel mit 50 µg Äthinylöstradiol(Neogynon^{R}) und 2,5 mg Lynestrenol mit 50 µg Äthinylöstradiol(Lyndiol^{R}), so daß jede Probandin dreimal als ihre eigene Kontrolle diente. Die jüngste Probandin war 19, die älteste 41, die übrigen zwischen 21 und 26 Jahre alt. Die Reihenfolge der Präparate wurde bei jeder Probandin durch die Zufallsliste bestimmt.

Die sechsmonatige Vorbehandlung vor Versuchsbeginn erschien notwendig, da erst nach dieser Zeit bei der Mehrzahl von mit hormonalen Kontrazeptiva behandelten Frauen unter standardisierten Bedingungen eine gleichmäßig gesenkte Talgsekretionsrate zu erwarten ist(31).

Weil die Talgsekretion von Individuum zu Individuum sehr verschieden sein kann, bei der gleichen Person unter gleichartigen Bedingungen aber weitgehend konstant ist(17), wurde eine Messung der Unterschiede der Talgsekretion unter den verschiedenen Präparaten bei der einzelnen Probandin einem Vergleich verschieden behandelter Gruppen vorgezogen.

Die Talgabnahmen erfolgten jeweils am 7., 14., 21. und 28. Tag der Einnahme des jeweiligen Präparates, d.h., die letzte Messung fiel jeweils in die einnahmefreie Zeit, einen Tag, bevor mit dem nächsten Präparat begonnen wurde. Nur beim jeweils letzten Präparat wurde bei der Mehrzahl der Probandinnen die vierte Messung weggelassen.

Die Messungen erfolgten unter möglichst gleichartigen Bedingungen, zur gleichen Tageszeit und bei gleicher Raumtemperatur von 23° C. Die Probandinnen wurden gehalten, sich am Tag der Messung morgens die Stirn gründlich zu reinigen und keinerlei Fett in Form von Cremes o.ä. auf die Haut zu bringen.

Zur quantitativen Bestimmung der Talgproduktion der Haut stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Eine bekannte, häufig angewandte Methode ist die von Strauss und Pochi(26,27). Dabei wird in Äther gewaschenes Zigarettenpapier drei Stunden lang auf die entfettete Stirn der Versuchsperson gedrückt und anschließend das aufgesogene Fett extrahiert und auf der Mikrowaage gewogen. Diese sehr aufwendige Methode kann fast nur an stationären Patienten durchgeführt werden und erfaßt außerdem durch capillären Sog nicht nur das Oberflächenfett, sondern auch das in tieferen Lagen der Hornschicht befindliche Fett(4).

Die hier verwendete, einfacher anwendbare und auswertbare Methode, bei der es möglich ist, auch an ambulanten Versuchspersonen die Talgdrüsenfunktion, gemessen an ihrem Endprodukt, dem Oberflächenfett, zu bestimmen, stützt sich auf das von Schaefer und Kuhn-Bussius entwickelte Verfahren.

Dieses beruht auf der Transmissionszunahme von aufgerauhtem Glas(Milchglas) durch Aufdruck kleiner Fettmengen infolge verminderter Streuung(5,23). Die Zunahme der Lichtdurchlässigkeit kann photometrisch erfaßt werden und ist im blauen Licht(460 nm) am größten(23). Wir verwendeten bei unseren Versuchen ein Zeiss-Spektralphotometer.

Werden die einseitig geschliffenen Glasplättchen mit der matten Seite auf die Haut gedrückt, so wird eine vom Haut-

oberflächenfett abhängige Menge Fett von ihnen aufgenommen. Nach Messung der Transmissionszunahme im Photometer kann die abgenommene Fettmenge in $\mu g/cm^2$ Haut mit Hilfe einer im gravimetrischen Vergleich erstellten Eichkurve(Abb.1) ermittelt werden(14,23).

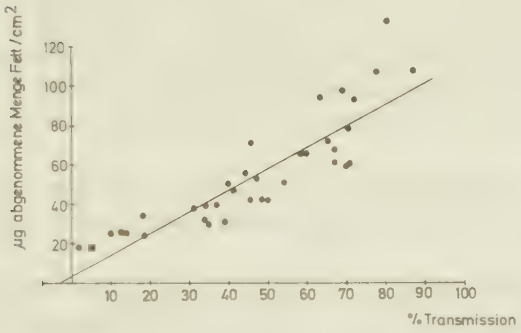


Abb.1: Eichkurve der Originalmethode von Schaefer und Kuhn-Bussius(14) zur Ermittlung der abgenommenen Fettmengen in $\mu g/cm^2$ Haut aus den Transmissionswerten.

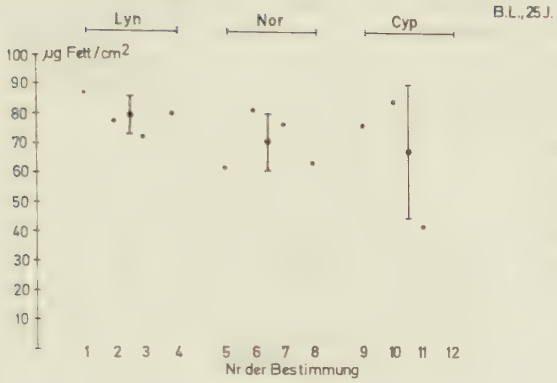
Die Eichkurve zeigt,daß das Verhältnis aus Transmissionsänderung und gravimetrisch bestimmbarer Fettmenge linear ist(14), so daß mit ihrer Hilfe nach der Messung im Photometer unmittelbar die abgenommene Fettmenge in $\mu g/cm^2$ Haut abgelesen werden kann.Daß die Eichkurve nicht durch den Nullpunkt geht,d.h.

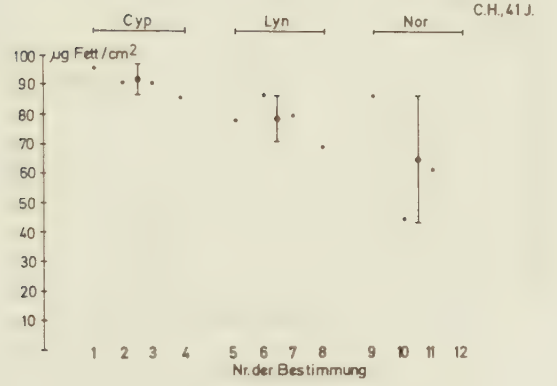
im Bereich positiver Fettwerte negative Transmissionswerte auftreten, liegt daran, daß bei sehr trockener Haut durch Schuppung eine Minderung der Lichtdurchlässigkeit der Glas= plättchen hervorgerufen wird(23). In unseren Versuchen trat ein solcher Fall bei den Probandinnen C.G. und K.S. auf.

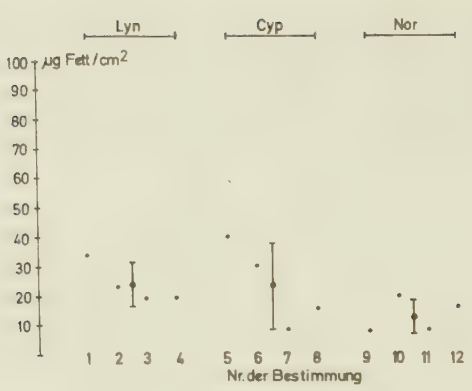
Es wurden für die Versuche Milchglasplättchen verwendet, die in den Cuvettenhalter eines Photometers für 1 cm-Cuvet= ten passen. Die Plättchen wurden zunächst in Chromschwefel= säure gereinigt, was auch in Abständen im Laufe der Unter= suchungen geschah, worauf jedesmal eine neue Eichung notwen= dig wurde. Danach wurden sie numeriert und nochmals in fol= gender Lösungsmittelreihe durch jeweils 20maliges Eintauchen gewaschen:
Aqua dest. mit Spülmittel-Aqua dest.-Äthanol-Aceton-Äther.
Diese Reinigung wurde vor jeder einzelnen Messung durchgeführt.

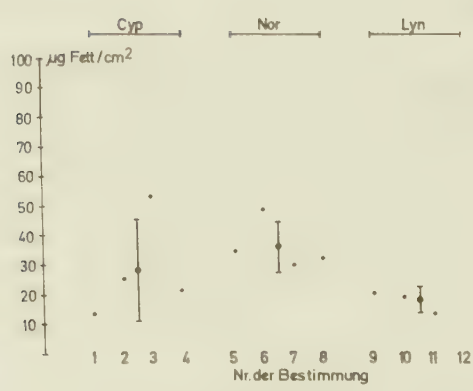
Nun wurde die Transmission der Plättchen im Photometer gegen die eines willkürlich gewählten Standardplättchens gemessen, um die geringen Abweichungen in der Lichtdurchlässigkeit als sogenannte "Primärdifferenz" zu erfassen. Die Plättchen wurden dazu mit der rauhen Seite zum Strahlengang in den Cuvetten= halter gesteckt, zu ihrer Fixierung diente eine Vorrichtung aus schwarzer Pappe und geschwärzten Stäbchen, die sich in den Cuvettenhalter stecken und im Anschluß an die Messungen daraus wieder entfernen ließ.

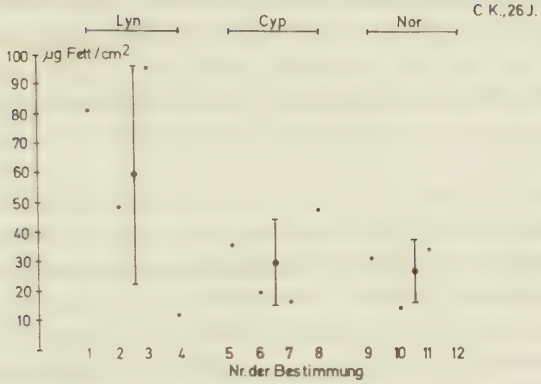
Für die Talgabnahmen bei den Versuchspersonen wurden jeweils acht Glasplättchen in zwei Reihen in einen Sortierrahmen ein= geordnet, und zwar mit der rauhen Seite nach unten. Dann wur= den sie mit einen Tesafilmstreifen aufgenommen und auf die Stirn der liegenden Versuchsperson geklebt, so daß die aufge= rauhte Seite auf die Haut zu liegen kam. Sie wurden dort 30 sec

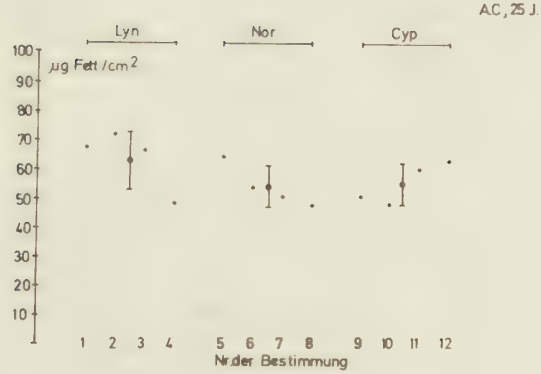

B.L., 25 J.
Lyn
Nor
Cyp
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr der Bestimmung


C.H., 41 J.
Cyp
Lyn
Nor
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


R.Z., 21 J.
Lyn
Cyp
Nor
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


M.H., 25 J.
Cyp
Nor
Lyn
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


C K., 26 J.
Lyn
Cyp
Nor
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


A.C., 25 J.
Lyn
Nor
Cyp
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung

Die Abb. 12 gibt eine Gesamtdarstellung der Mittelwerte der abgenommenen Talgmengen bei den einzelnen Probandinnen unter jedem Präparat.
Aus Gründen der Übersicht ist die Präparatefolge hier einheitlich wiedergegeben, während sie in Wirklichkeit zufällig war.

Es fällt bereits auf, daß die Talgsekretion unter dem Präparat, welches Lynestrenol enthält, insgesamt höher zu sein scheint als unter den anderen beiden Präparaten.
Bei sechs der zehn Probandinnen liegen die Fettwerte unter Lynestrenol höher als unter Cyproteronacetat und D-Norgestrel. Bei zwei Versuchspersonen sind praktisch keine Unterschiede zwischen den drei Präparaten zu finden, und nur bei einer liegen die Werte unter Lynestrenol am niedrigsten. Bei einer Probandin liegen die Werte unter Lynestrenol höher als unter D-Norgestrel, jedoch werden unter Cyproteronacetat extrem hohe Werte erreicht.

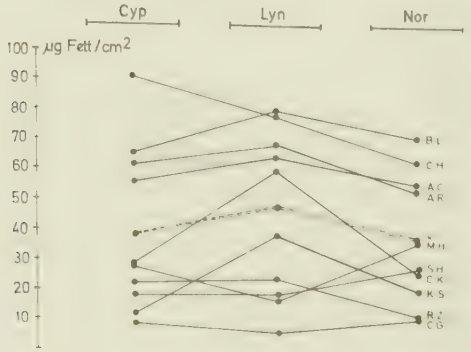


Abb. 12

Vergleicht man die Mittelwerte aus sämtlichen durchgeführten Messungen für jedes Präparat(gestrichelte Linie),so zeigt sich ein deutlich höher liegender Wert unter Lyndiol^{R} gegenüber Neogynon^{R} und Diane^{R},zwischen denen kein Unterschied sichtbar ist.

Ob dies als zufallsbedingt anzusehen ist oder ob daraus Rückschlüsse auf die androgenen Eigenschaften der drei Substanzen gezogen werden dürfen,wurde durch den t-Test für gepaarte Beobachtungen geprüft.
Dabei ergab sich,daß die Steigerung der Talgsekretion unter Lyndiol^{R} im Vergleich zu Diane^{R} und Neogynon^{R} statistisch signifikant ist($p < 0,05$).

DISKUSSION

D-Norgestrel ist von den in hormonalen Kontrazeptiva verwendeten Gestagenen das mit der höchsten androgenen Wirksamkeit, sie ist, gemessen am Wachstum der Samenbläschendrüsen und der ventralen Prostata von kastrierten, infantilen Ratten, etwa fünfmal höher als die von Lynestrenol(9).

Außerdem liegen aber auch bei diesem Präparat die Ovulationshemmdosen sehr niedrig(25), die unter D-Norgestrel zur Transformation des proliferierten Endometriums erforderliche Dosierung steht gegenüber Lynestrenol im Verhältnis 1:10 (10). Wegen dieser starken anovulatorischen Wirksamkeit gilt unter den 19-Nortestosteronderivaten Norgestrel als geeignet zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen mit androgenetisch bedingter Akne oder Hirsutismus(25), da bei diesen niedrigen Dosen die androgenen Begleitwirkungen möglichst gering gehalten werden können. So läßt sich auch erklären, daß trotz der höheren androgenen Wirksamkeit unter dem Präparat mit D-Norgestrel ein geringerer Talgfluß gemessen wurde als unter jenem mit Lynestrenol.

Bei mit 5 mg Äthinylöstradiol täglich behandelten Männern sinkt die Talgproduktion innerhalb weniger Tage auf etwa ein Siebtel des Ausgangswertes(27). Wird zusätzlich Norethisteron gegeben, das in Wirksamkeit und Eigenschaften dem Lynestrenol entspricht, wird erst bei Dosen über 10 mg pro Tag die östrogensupprimierte Talgsekretion meßbar erhöht(29), bei nicht vorbehandelten Knaben bei einer Dosis von 20 mg pro Tag(30).

Es ist vorstellbar, daß bei Frauen die mit nur 50 µg Äthinylöstradiol supprimierte Talgsekretion bereits mit 2,5 mg Lynestrenol pro Tag meßbar gesteigert werden kann, während

bei 0,25 mg D-Norgestrel diese Schwelle noch nicht erreicht sein muß.Es wäre sonst unverständlich,daß unter Behandlung mit D-Norgestrel und Cyproteronacetat kein Unterschied in der Talgsekretion festzustellen war.

Dies zeigt andererseits auch,daß 2 mg Cyproteronacetat offenbar nicht ausreichen,direkt an den Talgdrüsen antiandrogen, also talgflußhemmend,zu wirken.Um periphere antiandrogene Effekte zu erzielen,werden offensichtlich hohe Dosen von Cyproteronacetat benötigt,da bei mit 100 mg Cyproteronacetat pro Tag erfolgreich behandelten Fällen von Hirsutismus nach Umsetzen auf die Kombination aus nur 2 mg Cyproteronacetat mit 50 µg Äthinylöstradiol in fast 50 Prozent der Fälle ein baldiges Wiederauftreten der hirsuten Symptomatik beobachtet wurde(3).

Die unter Behandlung mit dieser Kombination dennoch beschriebene günstige Beeinflussung einer Akne oder Seborrhoe (3,24) wurde auch bei Präparaten mit Nortestosteronabkömmlingen beobachtet(1,2,15,28,31).Bei zwei Gruppen von Frauen,von denen eine mit 0,5 mg Norgestrel in Kombination mit 50 µg Äthinylöstradiol (Eugynon^{R}),die andere mit 3 mg Chlormadinonacetat in Kombination mit 100 µg Mestranol (Anoncen^{R}) behandelt wurden,zeigte sich ein deutlicher Abfall der Talgsekretion unter beiden Präparaten im Verlauf mehrerer Monate,jedoch kein meßbarer Unterschied zwischen dem eigentlich antiandrogenen Präparat und demjenigen mit der androgenen Komponente(31).Die Talgflußhemmung unter oralen Kontrazeptiva wird meist erst nach 4 bis 6 Monaten deutlich(24,31).Die Hemmung der gonadalen Steroidsekretion nimmt gleichfalls im Verlauf von Monaten zu(13).

Es scheint daher,daß Gestagen-Östrogen-Kombinationen in der bei hormonalen Kontrazeptiva üblichen Dosierung die Talgse-

kretion,außer durch den östrogenbedingten direkten Angriff an den Talgdrüsen,durch Hemmung der gonadalen Steroidsekretion mindern.Androgene oder antiandrogene Begleitwirkungen kommen bei niedriger Gestagendosierung nicht zum Tragen.

Bei Gestagenen mit androgener Begleitwirkung wird die Schwelle eines die Talgdrüsen stimulierenden Effektes offenbar relativ nahe bei der zur Transformation des proliferierten Endometriums notwendigen Dosis erreicht.Bei antiandrogenen Gestagenen scheint ein über die Hemmung der gonadalen Steroidsekretion hinausgehender,den Talgfluß bremsender Einfluß erst bei einem Vielfachen der das Endometrium transformierenden Dosierung wirksam zu werden.

V.P. / Mess.	S.H.	A.R.	K.S.	C.G.	B.L.	C.H.	R.Z.	M.H.	C.K.	A.C.
1	Σ=604,0/8 →24,5%T	Σ=267,0/7 →62,0%T	Σ=705,0/8 →12,0%T	Σ=398,0/8 →50,0%T	Σ=181,5/8 →77,5 %T	Σ=99,0/8 →87,5%T	Σ=582,0/8 →27,5%T	Σ=730,5/8 → 8,5%T	Σ=194,5/7 →72,0%T	Σ=331,0/8 →58,5%T
2	Σ=726,0/8 →9,5%T	Σ=303,0/7 →56,5%T	Σ=654,5/8 →18,0%T	Σ=785,0/8 →2,0%T	Σ=254,0/8 →68,0%T	Σ=135,0/7 →80,5%T	Σ=663,5/8 →17,0%T	Σ=647,5/8 →19,0%T	Σ=470,5/8 →41,0%T	Σ=298,5/8 →62,5%T
3	Σ=515,0/8 →35,5%T	Σ=246,5/7 → 64,5%T	Σ=784,5/8 → 2,0%T	Σ=740,0/8 →7,5%T	Σ=290,0/8 → 63,0%T	Σ=157,0/8 →80,5%T	Σ=604,5/7 →13,5%T	Σ=330,0/6 → 45,0%T	Σ=104,5/7 → 85,0%T	Σ=339,5/8 →57,5%T
4	Σ=671,5/8 →16,0%T	Σ=370,5/8 →53,5%T	Σ=827,5/8 → -3,5%T	Σ=757,5/8 →5,5%T	Σ=235,5/8 → 70,5%T	Σ=172,5/7 →75,5%T	Σ=693,0/8 →13,5%T	Σ=676,5/8 →15,5%T	Σ=745,5/8 → 7,0%T	Σ=469,5/8 → 41,0%T
5	Σ=617,0/8 →23,0%T	Σ=351,5/8 →56,0 %T	Σ=733,0/8 → 8,5%T	Σ=764,0/8 →4,5%T	Σ=377,0/8 → 53,0%T	Σ=223,5/7 →68,0%T	Σ=538,5/8 →32,5%T	Σ=579,0/8 →27,5%T	Σ=573,5/8 → 28,5%T	Σ=355,5/8 →55,5%T
6	Σ=586,5/7 →16,5%T	Σ=268,0/8 → 66,5%T	Σ=814,0/8 →-1,5%T	Σ=734,5/8 →8,0%T	Σ=202,5/7 → 71,0%T	Σ=167,5/7 →76,0 %T	Σ=616,0/8 → 23,0%T	Σ=477,0/8 →40,5%T	Σ=694,0/8 →13,5%T	Σ=430,5/8 →46,0%T
7	Σ=763,0/8 →4,5%T	Σ=586,0/8 → 27,0%T	Σ=732,5/8 → 8,5%T	Σ=800,5/8 →0,0%T	Σ=268,0/8 → 66,5%T	Σ=244,5/8 →69,5%T	Σ=777,5/8 → 3,0%T	Σ=615,0/8 →23,0%T	Σ=714,5/8 →10,5%T	Σ=453,0/8 → 43,5%T
8	Σ=725,5/8 → 9,5%T	Σ=570,0/8 → 28,5%T	Σ=476,0/8 →40,5%T	Σ=759,5/8 → 5,0%T	Σ=368,5/8 → 54,0%T	Σ=328,0/8 → 59,0%T	Σ=725,0/8 → 9,5%T	Σ=601,5/8 →25,0%T	Σ=485,5/8 →39,5%T	Σ=477,5/8 →40,5%T
9	Σ=730,5/8 → 8,5%T	Σ=182,5/4 →59,5%T	Σ=646,0/8 →19,0%T	Σ=810,5/8 →-1,5%T	Σ=249,0/7 → 65,5%T	Σ=201,5/8 → 75,0%T	Σ=784,5/8 → 2,0%T	Σ=688,5/8 →14,0%T	Σ=609,5/8 →24,0%T	Σ=457,0/8 →45,0%T
10	Σ=687,0/8 →14,0%T	Σ=482,5/8 → 39,5%T	Σ=544,5/8 →32,0%T	Σ=794,5/8 →0,5%T	Σ=193,5/7 → 72,5%T	Σ=517,5/8 → 35,5%T	Σ=704,5/8 → 12,0%T	Σ=798,5/8 →12,5%T	Σ=733,0/8 → 8,5%T	Σ=414,5/7 →41,0%T
11	Σ=660,5/8 →17,5%T	Σ=425,0/8 → 47,0%T	Σ=596,0/8 → 25,5%T	Σ=758,5/8 → 5,0%T	Σ=539,0/8 → 32,5%T	Σ=391,5/8 → 51,0%T	Σ=787,5/8 → 1,5%T	Σ=742,5/8 → 7,0%T	Σ=519,0/7 → 26,0%T	Σ=376,0/8 →52,0%T
12	Σ - → -	Σ=257,5/8 →68,0%T	Σ=419,5/8 → 47,5%T	Σ - → -	Σ - → -	Σ - → -	Σ=732,0/8 → 8,5%T	Σ - → -	Σ - → -	Σ=363,5/8 → 54,5%T

Tab 11: Transmissionswerte für alle Versuchspersonen, die bei den einzelnen Messungen aus dem Mittelwert der acht aufgebrachten Plättchen errechnet wurden.

Σ =Summe der um die Primärdifferenz korrigierten Meßwerte

T =Transmissionszunahme

S.H.,23 J.

d-Norgestrel			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
1	24,5%	30,5	$\bar{x}$=27,12 µg Fett/cm²
2	9,5%	14,0	s=12,27
3	35,5%	42,5	
4	16,0%	21,5	
Lynestrenol			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	23,0%	29,0	$\bar{x}$=18,5 µg Fett/cm²
6	16,5%	22,0	s= 8,81
7	4,5%	9,0	
8	9,5%	14,0	
Cyproteronacetat			
Mess Nr	Transmission	µg Fett/cm²	
9	8,5%	13,0	$\bar{x}$=18,33 µg Fett/cm²
10	14,0%	19,0	s= 5,03
11	17,5%	23,0	

A.R.,19 J.

Lynestrenol			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
1	62,0%	71,0	$\bar{x}$=68,12 µg Fett/cm²
2	56,5%	65,5	s= 5,38
3	64,5%	74,0	
4	53,5%	62,0	
d-Norgestrel			
Mess Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	56,0%	64,5	$\bar{x}$=52,25 µg Fett/cm²
6	66,5%	76,0	s=21,31
7	27,0%	33,5	
8	28,5%	35,0	
Cyproteronacetat			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
9	59,5%	68,5	$\bar{x}$=62,12 µg Fett/cm²
10	39,5%	47,0	s=13,81
11	47,0%	55,0	
12	68,0%	78,0	

Tab.12-21

K.S.,24 J.

Cyproteronacetat			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
1	12,0%	17,0	$\bar{x}$=11,62 µg Fett/cm²
2	18,0%	23,5	s=10,59
3	2,0%	6,0	
4	-3,5%	0,0	
d-Norgestrel			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	8,5%	13,0	$\bar{x}$=19,12 µg Fett/cm²
6	-1,5%	2,5	s=19,88
7	8,5%	13,0	
8	40,5%	48,0	
Lynestrenol			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
9	19,0%	25,0	$\bar{x}$=37,87 µg Fett/cm²
10	32,0%	39,0	s=13,06
11	25,5%	32,0	
12	47,5%	55,5	

C.G.,26 J.

d- Norgestrel			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
1	50,0%	entfällt	$\bar{x}$=9,33 µg Fett/cm²
2	2,0%	6,0	s= 3,54
3	7,5%	12,0	
4	5,5%	10,0	
Cyproteronacetat			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	4,5%	9,0	$\bar{x}$=8,75 µg Fett/cm²
6	8,0%	12,5	s= 3,5[illegible]
7	0,0%	4,0	
8	5,0%	9,5	
Lynestrenol			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
9	-1,5%	2,5	$\bar{x}$=5,50 µg Fett/cm²
10	0,5%	4,5	s= 3,6
11	5,0%	9,5	

B.L.,25 J.

Lynestrenol			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett / cm^2	
1	77,5%	88,0	$\bar{x}$=79,75 µg Fett/cm^2
2	68,0%	78,0	s= 6,43
3	63,0%	72,5	
4	70,5%	80,5	
d-Norgestrel			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm^2	
5	53,0%	61,5	$\bar{x}$=70,25 µg Fett/cm^2
6	71,0%	81,0	s= 9,75
7	66,5%	76,0	
8	54,0%	62,5	
Cyproteronacetat			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm^2	
9	65,5%	75,0	$\bar{x}$=65,66 µg Fett/cm^2
10	72,5%	82,5	s=22,97
11	32,5%	39,5	

C.H.,41 J.

Cyproteronacetat			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett / cm^2	
1	87,5%	99,0	$\bar{x}$=92,0 µg Fett/cm^2
2	80,5%	91,5	s= 5,34
3	80,5%	91,5	
4	75,5%	86,0	
Lynestrenol			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm^2	
5	68,0%	78,0	$\bar{x}$=78,0 µg Fett/cm^2
6	76,0%	86,5	s= 7,63
7	69,5%	79,5	
8	59,0%	68,0	
d-Norgestrel			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm^2	
9	75,0%	85,5	$\bar{x}$=62,5 µg Fett/cm^2
10	35,5%	42,5	s=21,66
11	51,0%	59,5	

R.Z.,21 J.

Lynestrenol			
Mess Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
1	27,5%	34,0	$\bar{x}$=23,37 µg Fett/cm²
2	17,0%	22,5	s= 7,33
3	13,5%	18,5	
4	13,5%	18,5	
Cyproteronacetat			
Mess Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	32,5%	39,5	$\bar{x}$=22,37 µg Fett/cm²
6	23,0%	29,0	s=14,65
7	3,0%	7,0	
8	9,5%	14,0	
d-Norgestrel			
Mess Nr	Transmission	µg Fett/cm²	
9	2,0%	6,0	$\bar{x}$=10,37 µg Fett/cm²
10	12,0%	17,0	s= 5,6
11	1,5%	5,5	
12	8,5%	13,0	

M.H.,25 J.

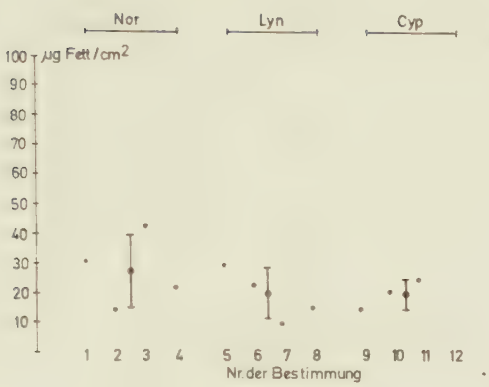
Cyproteronacetat			
Mess Nr	Transmission	µg Fett/cm²	
1	8,5%	13,0	$\bar{x}$=28,0 µg Fett/cm²
2	19,0%	25,0	s=17,4
3	45,0%	53,0	
4	15,5%	21,0	
d-Norgestrel			
Mess Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	27,5%	34,0	$\bar{x}$=35,5 µg Fett/cm²
6	40,5%	48,0	s= 8,58
7	23,0%	29,0	
8	25,0%	31,0	
Lynestrenol			
Mess Nr	Transmission	µg Fett/cm²	
9	14,0%	19,0	$\bar{x}$=16,0 µg Fett/cm²
10	12,5%	17,5	s= 3,97
11	7,0%	11,5	

C.K.,26 J.

Lynestrenol			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
1	72,0%	82,0	$\bar{x}$=59,5 µg Fett/cm²
2	41,0%	48,5	s=37,69
3	85,0%	96,0	
4	7,0%	11,5	
Cyproteronacetat			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	28,5%	35,0	$\bar{x}$=29,0 µg Fett/cm²
6	13,5%	18,5	s=14,74
7	10,5%	15,5	
8	39,5%	47,0	
d-Norgestrel			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
9	24,0%	30,0	$\bar{x}$=25,16 µg Fett/cm²
10	8,5%	13,0	s=10,61
11	26,0%	32,5	

A.C.,25 J.

Lynestrenol			
Mess.Nr	Transmission	µg Fett/cm²	
1	58,5%	67,5	$\bar{x}$=63,6 µg Fett/cm²
2	62,5%	72,0	s=10,36
3	57,5%	66,5	
4	41,0%	48,5	
d-Norgestrel			
Mess.Nr.	Transmission	µg Fett/cm²	
5	55,5%	64,5	$\bar{x}$=54,5 µg Fett/cm²
6	46,0%	54,0	s= 7,10
7	43,5%	51,5	
8	40,5%	48,0	
Cyproteronacetat			
Mess.Nr	Transmission	µg Fett/cm²	
9	43,0%	51,0	$\bar{x}$=55,9 µg Fett/cm²
10	41,0%	48,5	s= 7,25
11	52,0%	60,5	
12	54,5%	63,5	



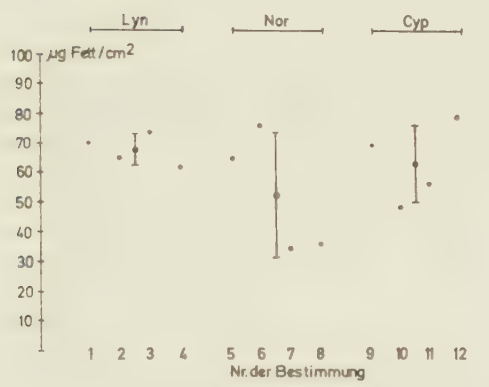
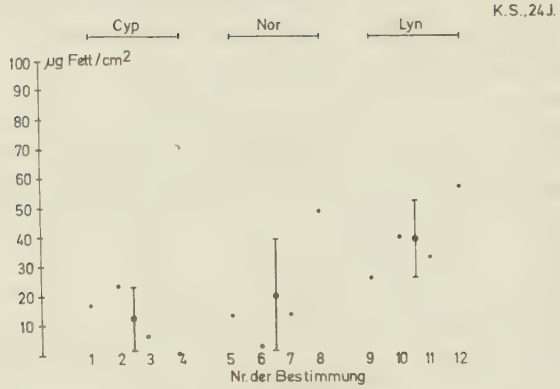
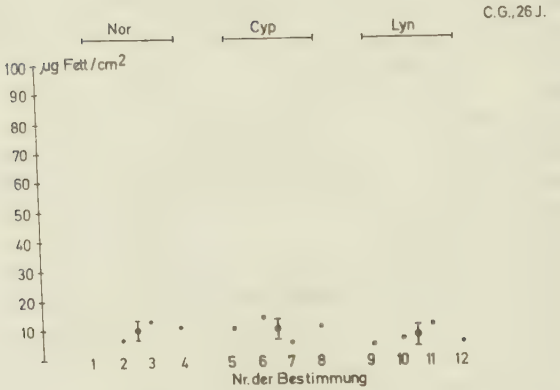
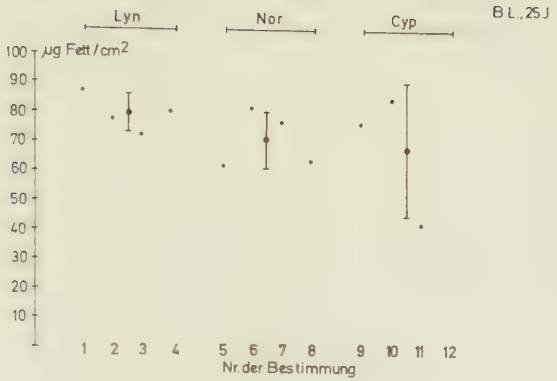
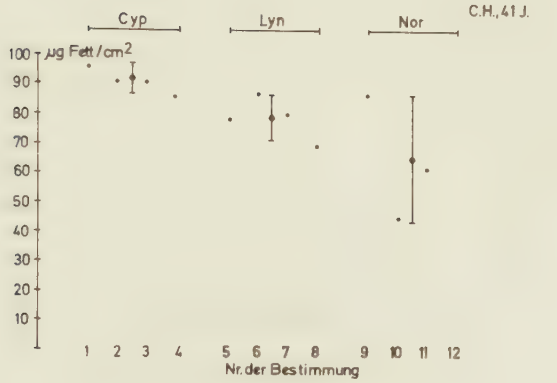


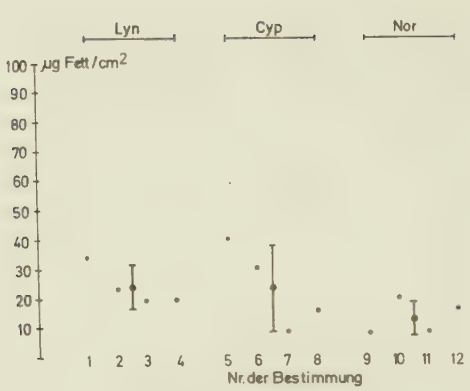
Abb. 2-11: Graphische Darstellung der abgenommenen Talgmengen in $\mu g/cm^2$ Haut bei jeder Messung für jede Probandin sowie des Mittelwertes und der Standardabweichung unter jedem Präparat für jede Probandin.
Lyn=Lynestrenol 2,5 mg, Äthinylöstradiol 50 µg
Nor=D-Norgestrel 0,25 mg, Äthinylöstradiol 50 µg
Cyp=Cyproteronacetat 2 mg, Äthinylöstradiol 50 µg

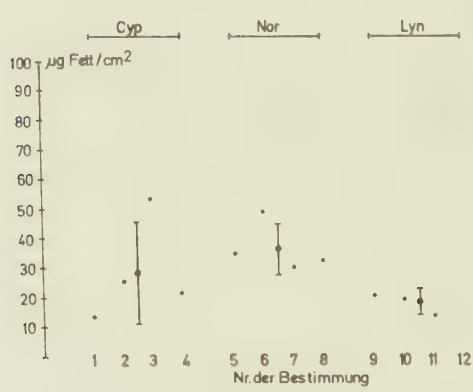

K.S., 24 J.
Cyp
Nor
Lyn
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung

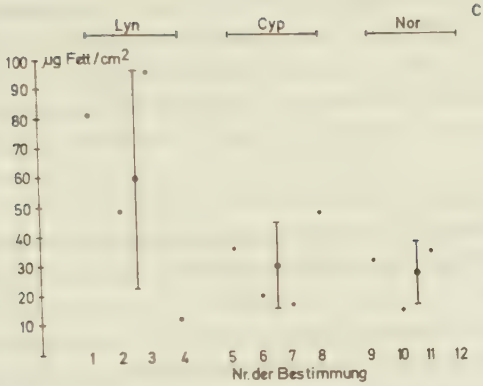

C.G., 26 J.
Nor
Cyp
Lyn
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung

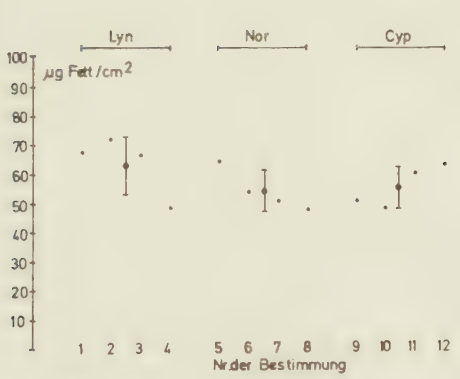

B.L., 25 J.
Lyn
Nor
Cyp
µg Fett/cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


C.H., 41 J.
Cyp
Lyn
Nor
µg Fett/cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


R.Z., 21 J.
Lyn
Cyp
Nor
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


M.H., 25 J.
Cyp
Nor
Lyn
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


C.K., 26 J.
Lyn
Cyp
Nor
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung


A.C., 25 J.
Lyn
Nor
Cyp
µg Fett / cm²
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nr. der Bestimmung

Die Abb.12 gibt eine Gesamtdarstellung der Mittelwerte der abgenommenen Talgmengen bei den einzelnen Probandinnen unter jedem Präparat.
Aus Gründen der Übersicht ist die Präparatefolge hier einheitlich wiedergegeben,während sie in Wirklichkeit zufällig war.

Es fällt bereits auf,daß die Talgsekretion unter dem Präparat, welches Lynestrenol enthält,insgesamt höher zu sein scheint als unter den anderen beiden Präparaten.
Bei sechs der zehn Probandinnen liegen die Fettwerte unter Lynestrenol höher als unter Cyproteronacetat und D-Norgestrel. Bei zwei Versuchspersonen sind praktisch keine Unterschiede zwischen den drei Präparaten zu finden,und nur bei einer liegen die Werte unter Lynestrenol am niedrigsten.Bei einer Probandin liegen die Werte unter Lynestrenol höher als unter D-Norgestrel,jedoch werden unter Cyproteronacetat extrem hohe Werte erreicht.

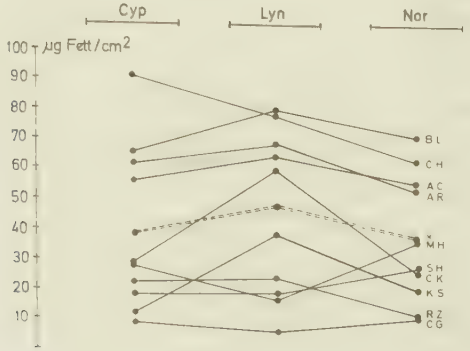


Abb. 12

Vergleicht man die Mittelwerte aus sämtlichen durchgeführ=
ten Messungen für jedes Präparat(gestrichelte Linie),so
zeigt sich ein deutlich höher liegender Wert unter Lyndiol^{R}
gegenüber Neogynon^{R} und Diane^{R},zwischen denen kein Unterschied
sichtbar ist.

Ob dies als zufallsbedingt anzusehen ist oder ob daraus Rück=
schlüsse auf die androgenen Eigenschaften der drei Substanzen
gezogen werden dürfen,wurde durch den t-Test für gepaarte
Beobachtungen geprüft.
Dabei ergab sich,daß die Steigerung der Talgsekretion unter
Lyndiol^{R} im Vergleich zu Diane^{R} und Neogynon^{R} statistisch
signifikant ist($p < 0,05$).

DISKUSSION

D-Norgestrel ist von den in hormonalen Kontrazeptiva verwendeten Gestagenen das mit der höchsten androgenen Wirksamkeit, sie ist, gemessen am Wachstum der Samenbläschendrüsen und der ventralen Prostata von kastrierten, infantilen Ratten, etwa fünfmal höher als die von Lynestrenol(9).

Außerdem liegen aber auch bei diesem Präparat die Ovulationshemmdosen sehr niedrig(25), die unter D-Norgestrel zur Transformation des proliferierten Endometriums erforderliche Dosierung steht gegenüber Lynestrenol im Verhältnis 1:10 (10). Wegen dieser starken anovulatorischen Wirksamkeit gilt unter den 19-Nortestosteronderivaten Norgestrel als geeignet zur hormonalen Kontrazeption bei Frauen mit androgenetisch bedingter Akne oder Hirsutismus(25), da bei diesen niedrigen Dosen die androgenen Begleitwirkungen möglichst gering gehalten werden können. So läßt sich auch erklären, daß trotz der höheren androgenen Wirksamkeit unter dem Präparat mit D-Norgestrel ein geringerer Talgfluß gemessen wurde als unter jenem mit Lynestrenol.

Bei mit 5 mg Äthinylöstradiol täglich behandelten Männern sinkt die Talgproduktion innerhalb weniger Tage auf etwa ein Siebtel des Ausgangswertes(27). Wird zusätzlich Norethisteron gegeben, das in Wirksamkeit und Eigenschaften dem Lynestrenol entspricht, wird erst bei Dosen über 10 mg pro Tag die östrogensupprimierte Talgsekretion meßbar erhöht(29), bei nicht vorbehandelten Knaben bei einer Dosis von 20 mg pro Tag(30).

Es ist vorstellbar, daß bei Frauen die mit nur 50 µg Äthinylöstradiol supprimierte Talgsekretion bereits mit 2,5 mg Lynestrenol pro Tag meßbar gesteigert werden kann, während

bei 0,25 mg D-Norgestrel diese Schwelle noch nicht erreicht sein muß. Es wäre sonst unverständlich, daß unter Behandlung mit D-Norgestrel und Cyproteronacetat kein Unterschied in der Talgsekretion festzustellen war.

Dies zeigt andererseits auch, daß 2 mg Cyproteronacetat offenbar nicht ausreichen, direkt an den Talgdrüsen antiandrogen, also talgflußhemmend, zu wirken. Um periphere antiandrogene Effekte zu erzielen, werden offensichtlich hohe Dosen von Cyproteronacetat benötigt, da bei mit 100 mg Cyproteronacetat pro Tag erfolgreich behandelten Fällen von Hirsutismus nach Umsetzen auf die Kombination aus nur 2 mg Cyproteronacetat mit 50 µg Äthinylöstradiol in fast 50 Prozent der Fälle ein baldiges Wiederauftreten der hirsuten Symptomatik beobachtet wurde(3).

Die unter Behandlung mit dieser Kombination dennoch beschriebene günstige Beeinflussung einer Akne oder Seborrhoe (3,24) wurde auch bei Präparaten mit Nortestosteronabkömmlingen beobachtet(1,2,15,28,31). Bei zwei Gruppen von Frauen, von denen eine mit 0,5 mg Norgestrel in Kombination mit 50 µg Äthinylöstradiol (Eugynon^{R}), die andere mit 3 mg Chlormadinonacetat in Kombination mit 100 µg Mestranol (Anoncen^{R}) behandelt wurden, zeigte sich ein deutlicher Abfall der Talgsekretion unter beiden Präparaten im Verlauf mehrerer Monate, jedoch kein meßbarer Unterschied zwischen dem eigentlich antiandrogenen Präparat und demjenigen mit der androgenen Komponente(31). Die Talgflußhemmung unter oralen Kontrazeptiva wird meist erst nach 4 bis 6 Monaten deutlich(24,31). Die Hemmung der gonadalen Steroidsekretion nimmt gleichfalls im Verlauf von Monaten zu(13).

Es scheint daher, daß Gestagen-Östrogen-Kombinationen in der bei hormonalen Kontrazeptiva üblichen Dosierung die Talgse-

kretion,außer durch den östrogenbedingten direkten Angriff an den Talgdrüsen,durch Hemmung der gonadalen Steroidsekretion mindern.Androgene oder antiandrogene Begleitwirkungen kommen bei niedriger Gestagendosierung nicht zum Tragen.

Bei Gestagenen mit androgener Begleitwirkung wird die Schwelle eines die Talgdrüsen stimulierenden Effektes offenbar relativ nahe bei der zur Transformation des proliferierten Endometriums notwendigen Dosis erreicht.Bei antiandrogenen Gestagenen scheint ein über die Hemmung der gonadalen Steroidsekretion hinausgehender,den Talgfluß bremsender Einfluß erst bei einem Vielfachen der das Endometrium transformierenden Dosierung wirksam zu werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Zehn mehr als sechs Monate lang mit hormonalen Kontrazeptiva vorbehandelte Frauen nahmen in drei aufeinanderfolgenden Zyklen je drei verschiedene orale Kontrazeptiva in randomisierter Reihenfolge:

Cyproteronacetat 2 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Diane^{R}), D-Norgestrel 0,25 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Neogynon^{R}) und Lynestrenol 2,5 mg mit Äthinylöstradiol 50 µg (Lyndiol^{R}).

In jedem Behandlungszyklus wurden zu vier definierten Zeitpunkten Messungen der Talgsekretion der Stirnhaut durchgeführt. Jede Probandin wurde mit jedem der drei Präparate behandelt und diente als eigene Kontrolle. Die Talgmengen wurden mit der von Schaefer und Kuhn-Bussius angegebenen Methode bestimmt.

Unter Diane^{R} und Neogynon^{R} war die Talgsekretion praktisch gleich. Bei Einnahme von Lyndiol^{R} wurde im Vergleich zu den anderen beiden Präparaten eine signifikant höhere Talgsekretion gemessen ($p < 0,05$, t-Test für gepaarte Beobachtungen).

LITERATUR

1) Apostolakis,M.,Becker,H.,Voigt,K.D.The effect of lynes=
trenol administration on testosterone,estrogen,pregnan=
diol and total gonadotrophin excretion during the menstrual
cycle.Steroids 7,146-156 (1966).

2) Apostolakis,M.,Ludwig,E.,Voigt,K.D.Effect of gestagens
on women with male pattern alopecia,abstract 632,
second international congress on hormonal steroids,
Milano 1966.International congress series 111,excerpta
medica foundation Amsterdam.

3) Braendle,W.,Boess,H.,Breckwoldt,M.,Leven,Ch.,Bettendorf,G.
Wirkung und Nebenwirkung der Cyproteronacetatbehandlung,
Arch.Gynäk. 216,335-345 (1974).

4) Cunliffe,W.J.,Shuster,S.The rate of sebum excretion in
man.Brit.J.Derm.81,697 (1969).

5) Eberhardt,H.,Kuhn-Bussius,H.Bestimmung der Rückfettungs=
kinetik der Haare.Arch.Derm.Forsch.252,139-145 (1975).

6) Ebling,F.J.Sebaceous glands.I.The effect of sex hormones
on the sebaceous glands of the female albino rat.J.Endo=
crinol.5,297-302 (1948).

7) Ebling,F.J.Hormonal control and methods of measuring
sebaceous gland activity.J.Invest.Dermat.62,161-171 (1974).

8) Ebling,F.J.Androgens and the Skin.Proc.Roy.Soc.Med.57,
525-527 (1964).

9) Edgren,R.A.,Peterson,D.L.,Jones,R.C.,Nagra,C.L.,Smith,H., Hughes,G.A.Biological effects of synthetic gonanes. Recent progress in hormone research,22,305.Pincus,G.(Ed.), Academic Press Inc.,New York (1966).

10) Ferin,J.Orally active progestational compounds.Human studies:effects on the utero-vaginal tract.Pharmacology of the endocrine system and related drugs: Progesteron, progestational drugs and antifertility agents,2,section 48 of international encyclopedia of pharmacology and therapeutics. M.Tausk section ed. Pergamon Press (1972).

11) Hammerstein,J.,Cupceancu,B.Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat.Dtsch.Med.Wschr.94,829-834 (1969).

12) Hammerstein,J.Antiandrogene.Arch.f.Gynäkol.214,243-247 (1973).

13) Husmann,F.Differentialdiagnose und Therapie des Hirsutismus.Münch.Med.Wschr.109,2124-2128 (1967).

14) Kuhn-Bussius,H.Messungen von Regeneration und jahreszeitlichen Schwankungen des Hautfettes beim Menschen.Kosmetologie 3,96-99 (1974).

15) Ludwig,E.Das schnell fettende Haar als kosmetisches Problem.J.soc.cosmetic chemists,20,293-300 (1969).

16) Meinhof,W.,Kaiser,E.,Loch,E.G.Die androgenetische Acne der Frau.Der Hautarzt 25,34-38 (1974).

17) Miescher,G.,Schönberg,A.Untersuchungen über die Funktion der Talgdrüsen.Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss.I,101-114 (1944).

18) Neumann,F.,Elger,W.,Steinbeck,H.,Berswordt-Wallrabe,R.v. Antiandrogene.13.Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie,78-90.Springer Verlag,Berlin,Heidelberg, New York (1967).

19) Neumann,F.,Steinbeck,H.Antiandrogene.Der Internist 12, 198-205 (1971).

20) Pochi,P.E.,Strauss,J.S.Lack of androgen effect on human sebaceous glands with low-dosage norethindrone.Am.J.Obst. Gynec.93,1002-1004 (1965).

21) Pochi,P.E.,Strauss,J.S.Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. J.Invest.Dermat.62,191-201 (1974).

22) Rony,H.R.,Zakon,S.J.Effect of androgen on the sebaceous glands of human skin.Arch.Dermat.Syphil.48,601-604 (1943).

23) Schaefer,H.Kuhn-Bussius,H.Methodik zur quantitativen Be= stimmung der menschlichen Talgsekretion.Arch.klin.exp. Derm.238,429-435 (1970).

24) Schmidt-Elmendorff,H.,Steyer,M.Klinische Erfahrungen mit einem niedrig dosierten Antiandrogen (Cyproteronacetat) und Äthinylöstradiol bei Frauen mit Virilisierungserschei= nungen.Geburtsh.u.Frauenheilk.37,297-303 (1977).

25) Schneider,W.H.F.,Schmid,R.Akne und Hirsutismus aus endo= krinologischer Sicht.Schrifttum u.Praxis 2,109-112 (1976).

26) Shuster,S.,Thody,A.J.The control and measurement of sebum secretion.J.Invest.Dermat.62,172-190 (1974).

27) Strauss,J.S.,Pochi,P.E.The quantitative gravimetric determination of sebum production.J.Invest.Dermat.36, 293-298 (1961).

28) Strauss,J.S.,Pochi,P.E.Effect of Envoid on sebum production in females.Arch.Dermat.87,366-368 (1963).

29) Strauss,J.S.,Pochi,P.E.The human sebaceous gland as an androgen indicator: experiences with norethindrone. Clin.Res.13,233 (1965).

30) Strauss,J.S.,Kligman,A.M.Androgenic effects of a progestational compound,17α -ethinyl-19-nortestosterone (Norlutin),on the human sebaceous gland.J.clin.endocrin. 21,215-218 (1961).

31) Tronnier,H.Zur Wirkung hormoneller Ovulationshemmer auf die Erythem- und Pigmentempfindlichkeit,die Talg- und Schweißsekretion sowie die Gefäße der Haut. Ovulationshemmer in der Dermatologie, H.J.Zaun. G.Thieme Verlag,Stuttgart (1972).

32) Winkler,K.,Schaefer,H.Das Verhalten der Talgsekretion während der Behandlung der Akne mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol.Arch.Derm.Forsch.247,259-264 (1973).

33) Zaun,H.Systemische Therapie mit Sexualhormonen in der dermatologischen Praxis.Akt.dermatol.2,33-38, G.Thieme Verlag,Stuttgart (1976).

34) Zaun,H.Hautveränderungen unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva.Dtsch.Ärztebl.40,2347-2351 (1980).

Herrn Dr.D.Leis,Frauenklinik des Klinikums Großhadern der Universität München,danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Arbeit.

Frau Dr.Kuhn-Bussius und Herrn Dr.Eberhardt,Forschungs= laboratorien der Firma Dr.K.Thomae,Biberach,habe ich für die Einarbeitung in die Methode und die leihweise Überlassung der Originalgeräte zu danken.

Ebenfalls danke ich meinen Versuchspersonen.

LEBENSLAUF

Geboren am 30.11.1950 in München als Angela Marie Richarda Sofie Schmid.

Eltern: Hans-Joachim Schmid, Schauspieler
Irene Maria Anna Schmid, geb. Reiter

1971 amtliche Änderung unseres Familiennamens in Clarin.

1978 Geburt meiner Tochter Katharina.

1957-1958 Rudolf-Steiner-Schule, München

1958-1961 Volksschule an der Herterichstr., München

1961-1970 Gymnasium der Armen Schulschwestern v.U.L.Fr. am Anger, München

1970 Reifeprüfung ebendort

1970-1972 Studium der Physik in München

1972-1980 Studium der Medizin in München

1974 Ärztliche Vorprüfung in München bestanden

1980 Ärztliche Prüfung in München bestanden

13.5.1980 Approbation als Arzt

Seit September 1980 Tätigkeit als Ärztin im Blutspendedienst der Stadt München.